



# Ostéoporose secondaire à une maladie chronique

**A**u moment du diagnostic d'ostéoporose, certaines femmes ostéoporotiques sont en bonne santé alors que d'autres ont plusieurs comorbidités, et en particulier certaines maladies chroniques : diabète, maladie inflammatoire, cancer... qui peuvent augmenter le risque de perte osseuse et de fracture et donc avoir un impact sur la prise en charge de l'ostéoporose.

## Des causes nombreuses...

Lorsque le diagnostic d'ostéoporose est confirmé, l'enquête étiologique fondée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens biologiques a pour but d'écarter une ou plusieurs causes d'ostéoporose secondaire dont certaines sont liées à une maladie chronique (v. tableau). La ménopause est la cause la plus fréquente d'ostéoporose chez la femme après la ménopause, mais une cause d'ostéoporose secondaire existe dans moins de 20 % des cas. L'enquête doit être plus exhaustive chez la femme avant la ménopause et chez l'homme.

## Maladies inflammatoires et os

La polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires sont associés à une augmentation du risque d'ostéoporose et de fractures, quelle que soit la durée d'évolution de la maladie et quelle que soit la dose de corticoïdes reçue.<sup>1</sup> Si des facteurs « classiques » d'ostéoporose (âge, maigreur, antécédent familial de fracture, prise actuelle ou antérieure de corticoïdes, diminution de l'activité physique...) sont impliqués, c'est l'inflammation systémique liée à la persistance de l'activité de la maladie qui est le principal facteur de risque. La meilleure prévention repose sur le contrôle de l'activité de la maladie, ce qui est possible aujourd'hui avec les traitements biologiques de la polyarthrite

rhumatoïde. Il faut également s'assurer que les apports calciques et en vitamine D sont suffisants. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont également associées à une augmentation du risque de fracture, en particulier de l'extrémité supérieure du fémur. Différents mécanismes expliquent ce risque osseux : inflammation systémique mais aussi malabsorption, carence en vitamine D, corticothérapie...

## Diabète et os

Si le risque d'ostéoporose et de fracture a été bien démontré au cours du diabète de type 1, des études récentes ont montré que le diabète de type 2 augmente le risque de fracture vertébrale et non vertébrale incluant la hanche, et ce même après ajustement sur la valeur de densité osseuse.<sup>2</sup> Différents mécanismes sont évoqués : anomalies de la qualité osseuse (liées à des anomalies de glycation des protéines, au stress oxydant et à une dysrégulation des adipokines), comorbidités associées, facteurs de risque de chute plus fréquents et impact des traitements antidiabétiques.

## Cancers (sein, prostate)

Il existe une accélération de la perte osseuse au décours du cancer du sein, liée à l'altération de l'état général, à un certain degré d'immobilisation et à des carences nutritionnelles.<sup>3</sup> Les différents traitements du cancer du sein ont également un retentissement ; la chimiothérapie, qui induit une insuffisance ovarienne brutale chez les femmes non ménopausées, et les anti-aromatases majorent le risque d'ostéoporose et de fracture chez ces patientes.

Le traitement du cancer de la prostate repose souvent sur une hormonothérapie anti-

androgénique qui accélère la perte osseuse et majore le risque de fracture ostéoporotique, en particulier vertébrale.

## Maladies chroniques hépatiques

L'utilisation récente des analogues nucléosidiques dans le traitement de l'hépatite virale B et leurs conséquences osseuses potentielles a conduit à réétudier les conséquences osseuses des hépatopathies chroniques. Il existe une augmentation du risque d'ostéoporose et de fracture au cours des hépatopathies chroniques (virales, cholestatiques, et alcooliques), associée à une diminution de la densité minérale osseuse. Ce risque osseux semble multifactoriel, lié à la sévérité de la maladie hépatique (cirrhose), aux facteurs de risque associés (infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], maigreur, hypogonadisme, carence en vitamine D...); l'impact osseux des analogues nucléosidiques dans l'hépatite B est en cours d'évaluation.

## Infection par le VIH et os

Les sujets infectés par le VIH ont une densité minérale osseuse plus basse que les sujets témoins. La physiopathologie de la basse densité osseuse est multifactorielle, liée à l'infection par le VIH, à des facteurs de risque plus classiques (tabagisme, maigreur), et à l'effet osseux des antirétroviraux. Une évaluation initiale comprenant une ostéodensitométrie et un dosage de vitamine D paraît indispensable ; des recommandations internationales récentes proposent de mesurer la densité osseuse chez toutes les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans.<sup>4</sup>

## Poumon et os

Les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive ont un risque accru

l'objet de recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en 2003 (v. tableau page 191).<sup>2</sup>

Il est nécessaire d'utiliser la dose minimale efficace de corticoïdes. La correction d'une carence éventuelle en calcium et en vitamine D est nécessaire. Les bisphosphonates oraux (alendronate, risédronate) et intraveineux (acide zolédronique) ont été évalués en prévention et dans le traitement de l'ostéo-

porose cortisonique. Le téraparatide (Forsteo) a obtenu en France une autorisation de mise sur le marché depuis juillet 2008 dans l'indication « *Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale* ». Il est remboursé à partir de deux fractures vertébrales pour une durée de 18 mois.

## Principales causes d'ostéoporose secondaire

### Maladies chroniques

Hypogonadismes  
 Maladies inflammatoires : entérocolites, rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies)  
 Endocrinopathies : hyperthyroïdie, hypercorticisme, diabète...  
 Malabsorptions : maladie cœliaque...  
 Hépatopathies : cirrhose biliaire, hépatites chroniques, hémochromatose  
 Pathologies pulmonaires chroniques : BPCO...  
 Transplantations  
 Maladies génétiques (ostéogenèse imparfaite)...

### Traitements

Corticoïdes par voie générale  
 Agonistes de la GnRH  
 Inhibiteurs de l'aromatase  
 Autres : antiépileptiques, antidépresseurs, inhibiteurs de la pompe à protons,...

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; GnRH : gonadotropin-releasing hormone.

d'ostéoporose et de fractures, atteignant 50 % des sujets dans la plupart des études. Le tabagisme, l'utilisation de la corticothérapie orale, la moindre activité physique de même que l'inflammation systémique, d'autant plus importante que la bronchopneumopathie est sévère et les exacerbations fréquentes, permettent d'expliquer la fragilité osseuse de ces patients.

### Dépression et os

La dépression s'accompagne d'une diminution de la densité osseuse et d'un risque augmenté de fracture lié à la physiopathologie de la maladie et au mode de vie. L'utilisation prolongée d'antidépresseurs peut être associée à une augmentation du risque de fracture, liée à une augmentation du risque de chute, et à une diminution de la densité osseuse.

### Impact de la maladie chronique sur la prise en charge de l'ostéoporose

Certaines maladies chroniques sont associées à un risque augmenté de perte osseuse et de fracture. Les mécanismes mis en cause ne sont

pas complètement élucidés, mais il est probable que les traitements utilisés (traitements antihormonaux, corticothérapie), le mauvais état de santé lié à la maladie responsable d'une baisse d'activité physique et d'un risque augmenté de chute contribuent à l'augmentation de ce risque de fracture. L'autre hypothèse est que l'inflammation chronique observée au cours de toute maladie chronique, qu'elle soit inflammatoire, cardiovasculaire, métabolique ou liée à un cancer, active la résorption osseuse et donc la perte osseuse. Dans la population générale, même une discrète élévation de la protéine C-réactive, dans des taux normaux, est associée à une augmentation du risque de fracture non traumatique.<sup>5</sup>

La présence de ces maladies chroniques peut également modifier l'évolution de l'ostéoporose : majoration du risque de fracture ultérieure ou apparition de fractures multiples. Certains travaux suggèrent que, dans le contexte d'une maladie chronique, le risque de fracture est important malgré un traitement anti-ostéoporotique bien pris et que l'adhésion au traitement serait moins bonne. La

survenue de fracture peut également être un élément péjoratif chez ces patients « fragiles » avec un mauvais état de santé et conduire à des suites postfracture plus compliquées : perte d'autonomie, majoration de la morbidité et de la mortalité. Enfin, la présence d'une maladie chronique peut être un frein à la prise en charge de l'ostéoporose : le médecin et le patient, préoccupés par la maladie, minimisent l'ostéoporose en raison de son silence clinique initial. Le risque osseux observé au cours de certaines maladies chroniques doit conduire à un dépistage plus systématique de l'ostéoporose, à une évaluation plus complète du risque incluant la mesure de densité osseuse et la recherche des fractures vertébrales (par l'imagerie), à un suivi plus soutenu du patient, sans hésiter à intensifier la thérapeutique, en fonction du contexte pathologique et fracturaire.

### Conclusion

L'ostéoporose est une complication désormais reconnue d'un certain nombre de pathologies chroniques, en particulier métaboliques, de certains médicaments, dont les traitements des cancers, et de certaines maladies chroniques. La survenue d'une fracture est un élément pronostique important chez ces patients. •

### RÉFÉRENCES

1. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma WJ, Luefkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104-12.
2. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-92.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1179-81.
4. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51:937-46.
5. Schett G, Kiechl S, Weger S, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med* 2006;166:2495-501.

### Traitements antihormonaux

#### Les inhibiteurs de l'aromatase

Utilisés chez la femme ménopausée en traitement adjuvant au cours du cancer du sein, ils réduisent la conversion des androgènes circulants en estrogènes dans les tissus périphériques. Leur utilisation s'associe à une diminution des taux d'estrogènes,

à une augmentation de la résorption osseuse, et à une augmentation du risque de fracture. Que les patientes aient reçu ou non du tamoxifène avant le traitement par inhibiteurs de l'aromatase, l'incidence des fractures est comparable pour l'anastrozole (Arimidex), le létrozole (Femara) et l'exémestane (Aromasine) : 21,6, 22 et 19,2 pour 1 000 femmes-années, respectivement. La perte osseuse était identique pour les trois inhibiteurs de l'aromatase,